β－クロロプロピオン酸のラット及びマウスを用いた経口投与によるがん原性試験（混水試験）報告書

試験番号

ラット/0141；マウス/0140

ＣＡＳ　Ｎｏ．１０７－９４－８

平成６年１２月２８日

中央労働災害防止協会
日本バイオアッセイ研究センター

β－クロロプロピオン酸のラット及びマウスを用いた
経口投与によるがん原性試験（混水試験）報告書

試験番号

ラット/0141；マウス/0140

本　　文

目　次　　頁

要約 1

Ⅰ　試験材料 2

Ⅰ－１　被験物質の性状等 2
Ⅰ－１－１　名称と別名 2
Ⅰ－１－２　構造式、分子量 2
Ⅰ－１－３　物理化学的性状等 2

Ⅰ－２　被験物質の使用ロット等 2

Ⅰ－３　被験物質の同一性・安定性 3
Ⅰ－３－１　同一性 3
Ⅰ－３－２　安定性 3

Ⅰ－４　試験動物 4

Ⅱ　試験方法 5

Ⅱ－１　投与 5
Ⅱ－１－１　投与経路、投与方法及び投与期間 5
Ⅱ－１－２　投与濃度 5
Ⅱ－１－３　被験物質の調製方法 6
Ⅱ－１－４　調製時における濃度測定 6
Ⅱ－１－５　投与条件下における被験物質の安定性 6
Ⅱ－１－６　被験物質の摂取量 6

Ⅱ－２　動物管理 7
Ⅱ－２－１　各群の使用動物数 7
Ⅱ－２－２　群分け及び個体識別方法 7
Ⅱ－２－３　飼育条件 7

Ⅱ－３　観察・検査項目及び方法 8
Ⅱ－３－１　動物の一般状態の観察 8
Ⅱ－３－２　体重測定 8
Ⅱ－３－３　摂水量測定 8
Ⅱ－３－４　摂餌量測定 8
Ⅱ－３－５　血液学的検査 8
Ⅱ－３－６　血液生化学的検査 8
Ⅱ－３－７　尿検査 9
Ⅱ－３－８　病理学的検査 9

Ⅱ－４　数値処理と統計学的方法 10
Ⅱ－４－１　数値の取扱いと表示 10
Ⅱ－４－２　母数の取扱い 10
Ⅱ－４－３　統計方法 11

Ⅱ－５　試資料の保管 12

Ⅲ　試験成績 13

Ⅲ－１　ラットを用いた試験（０１４１） 13
Ⅲ－１－１　動物の状態観察 13
（１）生死状況 13
（２）一般状態 13
（３）体重 13
（４）摂水量 13
（５）摂餌量 14
（６）被験物質摂取量 14
Ⅲ－１－２　血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査 14
（１）血液学的検査 14
（２）血液生化学的検査 14
（３）尿検査 15
Ⅲ－１－３　病理学的検査 15
（１）剖検 15
（２）臓器重量 15
（３）病理組織学的検査 15
（４）死因 17

Ⅲ－２　マウスを用いた試験（０１４０） 18
Ⅲ－２－１　動物の状態観察 18
（１）生死状況 18
（２）一般状態 18
（３）体重 18
（４）摂水量 19
（５）摂餌量 19
（６）被験物質摂取量 19
Ⅲ－２－２　血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査 19
（１）血液学的検査 19
（２）血液生化学的検査 19
（３）尿検査 20
Ⅲ－２－３　病理学的検査 20
（１）剖検 20
（２）臓器重量 20
（３）病理組織学的検査 21
（４）死因 22

Ⅳ　考察及びまとめ 23

Ⅳ－１　ラット 23
Ⅳ－１－１　生死状況、体重、摂水量、摂餌量等 23
Ⅳ－１－２　腫瘍性病変 23
Ⅳ－１－３　非腫瘍性病変 25

Ⅳ－２　マウス 26
Ⅳ－２－１　生死状況、体重、摂水量、摂餌量等 26
Ⅳ－２－２　腫瘍性病変 26
Ⅳ－２－３　非腫瘍性病変 27

V　結論 28

VI　文献 29

TABLES

TABLE 1 EXPERIMENTAL DESIGN AND MATERIALS AND METHODS IN THE DRINKING WATER STUDIES OF β-CHLOROPROPIONIC ACID

TABLE 2 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN MALE RAT (TWO-YEAR STUDY)

TABLE 3 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN FEMALE RAT (TWO-YEAR STUDY)

TABLE 4 INCIDENCE AND TIME OF MASS OCCURRENCE IN CLINICAL OBSERVATION :RAT :MALE

TABLE 5 INCIDENCE AND TIME OF MASS OCCURRENCE IN CLINICAL OBSERVATION :RAT :FEMALE

TABLE 6 WATER CONSUMPTION IN MALE RAT(TWO-YEAR STUDY)

TABLE 7 WATER CONSUMPTION IN FEMALE RAT(TWO-YEAR STUDY)

TABLE 8 FOOD CONSUMPTION IN MALE RAT(TWO-YEAR STUDY)

TABLE 9 FOOD CONSUMPTION IN FEMALE RAT(TWO-YEAR STUDY)

TABLE 10 NEOPLASTIC LESIONS (UTERUS) INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS :RAT : FEMALE

TABLE 11 NEOPLASTIC LESIONS (STOMACH) INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS :RAT : MALE

TABLE 12 NEOPLASTIC LESIONS (PITUITARY GLAND) INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS :RAT : MALE

TABLE 13 CAUSE OF DEATH : RAT

TABLES (CONTINUED)

TABLE 14 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN MALE MOUSE (TWO-YEAR STUDY)

TABLE 15 SURVIVAL ANIMAL NUMBERS AND BODY WEIGHT CHANGES IN FEMALE MOUSE (TWO-YEAR STUDY)

TABLE 16 INCIDENCE AND TIME OF MASS OCCURRENCE IN CLINICAL OBSERVATION :MOUSE :MALE

TABLE 17 INCIDENCE AND TIME OF MASS OCCURRENCE IN CLINICAL OBSERVATION :MOUSE :FEMALE

TABLE 18 WATER CONSUMPTION IN MALE MOUSE(TWO-YEAR STUDY)

TABLE 19 WATER CONSUMPTION IN FEMALE MOUSE(TWO-YEAR STUDY)

TABLE 20 FOOD CONSUMPTION IN MALE MOUSE(TWO-YEAR STUDY)

TABLE 21 FOOD CONSUMPTION IN FEMALE MOUSE(TWO-YEAR STUDY)

TABLE 22 NEOPLASTIC LESIONS (LIVER)
INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS :MOUSE : MALE

TABLE 23 NEOPLASTIC LESIONS (PITUITARY GLAND)
INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS :MOUSE : FEMALE

TABLE 24 NUMBER OF MOUSE WITH SELECTED NASAL CAVITY LESIONS

TABLE 25 NUMBER OF MOUSE WITH DESQUAMATION OF PELVIS IN KIDNEY

TABLE 26 CAUSE OF DEATH : MOUSE

F I G U R E S

FIGURE 1 SURVIVAL ANIMAL RATE : RAT:MALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 2 SURVIVAL ANIMAL RATE : RAT:FEMALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 3 BODY WEIGHT CHANGES : RAT:MALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 4 BODY WEIGHT CHANGES : RAT:FEMALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 5 WATER CONSUMPTION : RAT:MALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 6 WATER CONSUMPTION : RAT:FEMALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 7 FOOD CONSUMPTION : RAT:MALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 8 FOOD CONSUMPTION : RAT:FEMALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 9 SURVIVAL ANIMAL RATE : MOUSE:MALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 10 SURVIVAL ANIMAL RATE : MOUSE:FEMALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 11 BODY WEIGHT CHANGES : MOUSE:MALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 12 BODY WEIGHT CHANGES : MOUSE:FEMALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 13 WATER CONSUMPTION : MOUSE:MALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 14 WATER CONSUMPTION : MOUSE:FEMALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 15 FOOD CONSUMPTION : MOUSE:MALE(TWO-YEAR STUDY)

FIGURE 16 FOOD CONSUMPTION : MOUSE:FEMALE(TWO-YEAR STUDY)

PHOTOGRAPHS

PHOTOGRAPH 1 UTERUS, ENDOMETRIAL STROMAL POLYP (↑)
RAT, FEMALE, 7200ppm, ANIMAL NO.0141-2306
(H&E, X30)

PHOTOGRAPH 2 UTERUS, ENDOMETRIAL STROMAL SARCOMA (↑)
RAT, FEMALE, 7200ppm, ANIMAL NO.0141-2321

PHOTOGRAPH 3 UTERUS, ENDOMETRIAL STROMAL SARCOMA (↑)
RAT, FEMALE, 7200ppm, ANIMAL NO.0141-2321
(H&E, X60)

PHOTOGRAPH 4 UTERUS, ENDOMETRIAL STROMAL SARCOMA (↑)
RAT, FEMALE, 7200ppm, ANIMAL NO.0141-2321
(H&E, X150)

PHOTOGRAPH 5 STOMACH(FORESTOMACH), SQUAMOUS CELL PAPILLOMA (↑)
RAT, MALE, 7200ppm, ANIMAL NO.0141-1317
(H&E, X60)

PHOTOGRAPH 6 STOMACH(FORESTOMACH), SQUAMOUS CELL CARCINOMA (↑)
RAT, MALE, 7200ppm, ANIMAL NO.0141-1331
(H&E, X60)

PHOTOGRAPH 7 NASAL CAVITY(LEVEL 1, SEPTUM), NORMAL RESPIRATORY EPITHELIUM (↑)
MOUSE, FEMALE, CONTROL, ANIMAL NO.0140-2006
(H&E, X300)

PHOTOGRAPH 8 NASAL CAVITY(LEVEL 1, SEPTUM), EOSINOPHILIC CHANGE OF RESPIRATORY EPITHELIUM (↑)
MOUSE, FEMALE, 16000ppm, ANIMAL NO.0140-2303
(H&E, X300)

PHOTOGRAPH 9 NASAL CAVITY(LEVEL 3, ETHMOTURBINATE), NORMAL OLFACTORY EPITHELIUM (↑)
MOUSE, FEMALE, CONTROL, ANIMAL NO.0140-2016
(H&E, X300)

PHOTOGRAPH 10 NASAL CAVITY(LEVEL 3, ETHMOTURBINATE), EOSINOPHILIC CHANGE OF OLFACTORY EPITHELIUM (↑)
MOUSE, FEMALE, 16000ppm, ANIMAL NO.0140-2332
(H&E, X300)

PHOTOGRAPH 11 KIDNEY(PELVIS), NORMAL PELVIS EPITHELIUM (↑)
MOUSE, FEMALE, CONTROL, ANIMAL NO.0140-2019
(H&E, X60)

PHOTOGRAPH 12 KIDNEY(PELVIS), DESQUAMATION OF PELVIS EPITHELIUM (↑)
MOUSE, FEMALE, 16000ppm, ANIMAL NO.0140-2321
(H&E, X60)

APPENDIXES

APPENDIX A 1 CLINICAL OBSERVATION (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:MALE

APPENDIX A 2 CLINICAL OBSERVATION (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:FEMALE

APPENDIX A 3 CLINICAL OBSERVATION (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:MALE

APPENDIX A 4 CLINICAL OBSERVATION (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE

APPENDIX B 1 BODY WEIGHT CHANGES (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:MALE

APPENDIX B 2 BODY WEIGHT CHANGES (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:FEMALE

APPENDIX B 3 BODY WEIGHT CHANGES (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:MALE

APPENDIX B 4 BODY WEIGHT CHANGES (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE

APPENDIX C 1 WATER CONSUMPTION CHANGES (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:MALE

APPENDIX C 2 WATER CONSUMPTION CHANGES (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:FEMALE

APPENDIX C 3 WATER CONSUMPTION CHANGES (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:MALE

APPENDIX C 4 WATER CONSUMPTION CHANGES (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE

APPENDIX D 1 FOOD CONSUMPTION CHANGES (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:MALE

APPENDIX D 2 FOOD CONSUMPTION CHANGES (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:FEMALE

APPENDIX D 3 FOOD CONSUMPTION CHANGES (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:MALE

APPENDIX D 4 FOOD CONSUMPTION CHANGES (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE

APPENDIXES (CONTINUED)

APPENDIX E 1 CHEMICAL INTAKE CHANGES (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:MALE

APPENDIX E 2 CHEMICAL INTAKE CHANGES (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:FEMALE

APPENDIX E 3 CHEMICAL INTAKE CHANGES (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:MALE

APPENDIX E 4 CHEMICAL INTAKE CHANGES (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE

APPENDIX F 1 HEMATOLOGY (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:MALE

APPENDIX F 2 HEMATOLOGY (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:FEMALE

APPENDIX F 3 HEMATOLOGY (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:MALE

APPENDIX F 4 HEMATOLOGY (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE

APPENDIX G 1 BIOCHEMISTRY (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:MALE

APPENDIX G 2 BIOCHEMISTRY (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:FEMALE

APPENDIX G 3 BIOCHEMISTRY (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:MALE

APPENDIX G 4 BIOCHEMISTRY (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE

APPENDIX H 1 URINALYSIS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:MALE

APPENDIX H 2 URINALYSIS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:FEMALE

APPENDIX H 3 URINALYSIS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:MALE

APPENDIX H 4 URINALYSIS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE

APPENDIXES (CONTINUED)

APPENDIX I 1 GROSS FINDINGS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX I 2 GROSS FINDINGS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:FEMALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX I 3 GROSS FINDINGS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:MALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX I 4 GROSS FINDINGS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX I 5 GROSS FINDINGS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX I 6 GROSS FINDINGS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX I 7 GROSS FINDINGS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:MALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX I 8 GROSS FINDINGS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX J 1 ORGAN WEIGHT (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY),ABSOLUTE
RAT:MALE

APPENDIX J 2 ORGAN WEIGHT (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY),ABSOLUTE
RAT:FEMALE

APPENDIX J 3 ORGAN WEIGHT (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY),ABSOLUTE
MOUSE:MALE

APPENDIX J 4 ORGAN WEIGHT (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY),ABSOLUTE
MOUSE:FEMALE

APPENDIX K 1 ORGAN WEIGHT (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY),RELATIVE
RAT:MALE

APPENDIX K 2 ORGAN WEIGHT (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY),RELATIVE
RAT:FEMALE

APPENDIX K 3 ORGAN WEIGHT (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY),RELATIVE
MOUSE:MALE

APPENDIX K 4 ORGAN WEIGHT (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY),RELATIVE
MOUSE:FEMALE

APPENDIXES (CONTINUED)

APPENDIX L 1 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX L 2 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:FEMALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX L 3 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:MALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX L 4 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX L 5 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX L 6 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:DEAD AND MRIBUND ANIMALS

APPENDIX L 7 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:MALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX L 8 HISTOLOGICAL FINDINGS :NON-NEOPLASTIC LESIONS (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX M 1 NUMBER OF ANIMALS WITH TUMORS AND NUMBER OF TUMORS-TIME RELATED
RAT:MALE

APPENDIX M 2 NUMBER OF ANIMALS WITH TUMORS AND NUMBER OF TUMORS-TIME RELATED
RAT:FEMALE

APPENDIX M 3 NUMBER OF ANIMALS WITH TUMORS AND NUMBER OF TUMORS-TIME RELATED
MOUSE:MALE

APPENDIX M 4 NUMBER OF ANIMALS WITH TUMORS AND NUMBER OF TUMORS-TIME RELATED
MOUSE:FEMALE

APPENDIX N 1 NEOPLASTIC LESIONS - INCIDENCE AND TIME OF TUMOR OCCURRENCE
RAT:MALE

APPENDIX N 2 NEOPLASTIC LESIONS - INCIDENCE AND TIME OF TUMOR OCCURRENCE
RAT:FEMALE

APPENDIX N 3 NEOPLASTIC LESIONS - INCIDENCE AND TIME OF TUMOR OCCURRENCE
MOUSE:MALE

APPENDIX N 4 NEOPLASTIC LESIONS - INCIDENCE AND TIME OF TUMOR OCCURRENCE
MOUSE:FEMALE

APPENDIXES (CONTINUED)

APPENDIX O 1 NEOPLASTIC LESIONS - INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS
RAT:MALE

APPENDIX O 2 NEOPLASTIC LESIONS - INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS
RAT:FEMALE

APPENDIX O 3 NEOPLASTIC LESIONS - INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS
MOSE:MALE

APPENDIX O 4 NEOPLASTIC LESIONS - INCIDENCE AND STATISTICAL ANALYSIS
MOUSE:FEMALE

APPENDIX P 1 HISTOLOGICAL FINDINGS :METASTASIS OF TUMOR (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX P 2 HISTOLOGICAL FINDINGS :METASTASIS OF TUMOR (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:FEMALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX P 3 HISTOLOGICAL FINDINGS :METASTASIS OF TUMOR (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:MALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX P 4 HISTOLOGICAL FINDINGS :METASTASIS OF TUMOR (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
RAT:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX P 5 HISTOLOGICAL FINDINGS :METASTASIS OF TUMOR (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:MALE:DEAD AND MORIBUND ANIMALS

APPENDIX P 6 HISTOLOGICAL FINDINGS :METASTASIS OF TUMOR (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:DEAD AND MRIBUND ANIMALS

APPENDIX P 7 HISTOLOGICAL FINDINGS :METASTASIS OF TUMOR (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:MALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX P 8 HISTOLOGICAL FINDINGS :METASTASIS OF TUMOR (TWO-YEAR STUDY:SUMMARY)
MOUSE:FEMALE:SACRIFICED ANIMALS

APPENDIX Q 1 IDENTITY OF β-CHLOROPROPIONIC ACID (TWO-YEAR STUDIES)

APPENDIX Q 2 STABILITYTY OF β-CHLOROPROPIONIC ACID (TWO-YEAR STUDIES)

APPENDIX Q 3 CONCENTRATION OF β-CHLOROPROPIONIC ACID IN DRINKING WATER
(TWO-YEAR STUDIES)

APPENDIX Q 3 STABILITY OF β-CHLOROPROPIONIC ACID IN DRINKING WATER
(TWO-YEAR STUDIES)

APPENDIX R 1 METHODS FOR HEMATOLOGY,BIOCHEMISTRY AND URINALYSIS

APPENDIX R 2 UNITS AND DECIMAL PLACE FOR HEMATOLOGY AND BIOCHEMISTRY

要約

β－クロロプロピオン酸のがん原性を検索する目的でラットとマウスを用いて経口投与による2年間（104週間）の試験を実施した。

試験に使用した動物はF344/DuCrj(Fischer)ラットとCrj:BDF$_1$マウスで、雌雄各群とも50匹とし、被験物質投与群3群と対照群1群の計4群の構成で、合計ラット400匹、マウス400匹を用いた。

投与は、β－クロロプロピオン酸を各投与濃度に希釈調製した飲水の自由摂取で行った。投与濃度は、ラットは雌雄とも800ppm、2400ppm、7200ppm（公比3.0）、マウスの雄は250ppm、1000ppm、4000ppm（公比4.0）とし、雌は1000ppm、4000ppm、16000ppm（公比4.0）とした。観察、検査項目は、一般状態の観察、体重、摂水量、摂餌量の測定、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行った。

ラットでは雌雄ともにβ－クロロプロピオン酸を含む飲水に対する動物の摂水忌避が投与量に対応して認められ、摂餌量の低下や体重増加の抑制が観察された。また、これに伴ったと推察される下垂体腺腫や慢性腎症及び心筋線維症等の加齢性病変等の発生も抑制され、投与群の生存率の向上が認められた。腫瘍性病変として子宮内膜間質性ポリープの発生が Peto検定及び Cochran-Armitage検定で増加傾向を示し、子宮内膜間質性肉腫の発生も Peto検定及び Cochran-Armitage検定で増加傾向を示した。さらに、子宮内膜間質性ポリープと子宮内膜間質性肉腫を合わせた発生でも Peto検定及び Cochran-Armitage検定で増加傾向を示した。また、雄の7200ppm群に小数例ではあるが胃に扁平上皮乳頭腫と扁平上皮癌の発生がみられ、β－クロロプロピオン酸の投与による可能性を否定できなかった。

マウスでもラットと同様にβ－クロロプロピオン酸を含む飲水に対する動物の摂水忌避が投与量に対応して認められ、摂水量、摂餌量の低下及び体重増加の抑制が観察された。また、肝細胞癌や下垂体腺腫の発生低下が認められ、生存率の向上が認められた。雌雄ともにβ－クロロプロピオン酸の投与による腫瘍の発生は認められなかった。しかし、非腫瘍性病変として、雌雄の鼻腔に呼吸上皮のエオジン好性変化の発生増加（雄の4000ppm群、雌の4000ppm群、16000ppm群）、雌に鼻腔の嗅上皮のエオジン好性変化の発生増加（雌の16000ppm群）、腎臓の腎盂の剥離（雌の全投与群）の発生増加及び胃の過形成（雌の4000ppm群、16000ppm群）の発生減少が認められた。

以上のことから、β－クロロプロピオン酸の投与はF344/DuCrj(Fischer)ラットに子宮内膜間質性ポリープと子宮内膜間質性肉腫を発生増加させ、β－クロロプロピオン酸のがん原性が証明された。

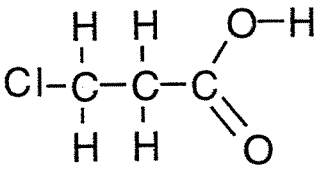
Ⅰ　試験材料

Ⅰ－1　被験物質の性状等

Ⅰ－1－1　名称と別名

名称：β-Chloropropionic Acid
別名：3-Chloropropionic Acid
CAS.No.：107-94-8

Ⅰ－1－2　構造式、分子量



$C_3H_5ClO_2$
分子量：108.53

Ⅰ－1－3　物理化学的性状等

性　　状：白色の小葉片状結晶
沸　　点：200℃（765mmHg）、127℃（35mmHg）、124℃（25mmHg）、108℃（12mmHg）
融　　点：41℃
溶 解 性：水、アルコール及びクロロホルムに任意に溶ける。エーテルにわずかに溶ける。
保存条件：火気のない場所に直射日光を避けて密閉容器で保存

Ⅰ－2　被験物質の使用ロット等

使用ロット番号：FB002(1989年11月20日～1989年12月21日)
FCV02(1989年12月21日～1991年 1月 7日)
FCX01(1991年 1月10日～1991年12月25日)
製　造　元：東京化成工業株式会社
グ レ ー ド：特級
純　　度：99%以上

Ⅰ－３　被験物質の同一性・安定性

Ⅰ－３－１　同一性

試験に使用した被験物質の同一性の確認は使用した被験物質のロット毎にマススペクトル及び赤外吸収スペクトルを測定し、理論値及び文献値と比較することにより行った。その結果、マススペクトルでは理論値と同じ分子量が確認され、赤外吸収スペクトルでは文献（文献 1）と同じ波数にピークが認められ、β－クロロプロピオン酸であることを確認した。

なお、それらの結果について、APPENDIX Q 1 に示した。

Ⅰ－３－２　安定性

被験物質として使用したβ－クロロプロピオン酸のロット毎に投与開始前及びその投与終了後に、赤外吸収スペクトル及びガスクロマトグラムを測定し、それぞれのデータを比較した。

その結果、測定結果に差はみられず、投与期間中のβ－クロロプロピオン酸は安定であった。

なお、それらの結果について APPENDIX Q 2 に示した。

Ⅰ－4　試験動物

動物は日本チャールス・リバー(株)より購入したF344/DuCrj(Fischer)ラット(SPF)及びCrj:BDF_1マウス(SPF)の雌雄を使用した。

ラット、マウスとも雌雄各240匹を生後4週齢で導入し、各1週間の検疫、馴化を経た後、発育順調で異常を認めなかった動物から、体重値の中央値に近い雌雄各200匹(投与開始時体重範囲、ラット雄:118～137g、雌:102～116g/マウス雄:22.2～25.0g、雌:17.4～20.2g)を選別し、試験に供した。

なお、本試験でF344/DuCrj(Fischer)ラット及びCrj:BDF_1マウスを選択した理由は、以下のとおりである。

動物の選択理由

イ) 遺伝的に安定している。

ロ) 腫瘍の自然発生率が低い。

ハ) 過去にがん原性試験のデータがあり、化学物質による腫瘍発生の感受性が知られている。

Ⅱ　試験方法

試験計画、材料及び方法等の概要をTABLE 1に示した。

Ⅱ－1　投与

Ⅱ－1－1　投与経路、投与方法及び投与期間

経口投与とした。すなわち、褐色遮光のガラス製給水瓶を用い、被験物質を混合した飲料水の自由摂取により、104週間解剖直前まで連続投与した。

Ⅱ－1－2　投与濃度

本がん原性試験の投与濃度は予備試験の結果に基づき決定した。
ラットでは雌雄とも最高用量を7200ppmに設定し、それ以下、2400ppm、800ppm、(公比3.0)とした。なお、対照群として飲料水のみの群を設けた。

マウスは雄の最高用量を4000ppmに設定し、それ以下、1000ppm、250ppm（公比4.0）、雌では最高用量を16000ppmに設定し、それ以下、4000ppm、1000ppm（公比4.0）とした。なお、対照群として飲料水のみの群を設けた。

Ⅱ－１－３　被験物質の調製方法

市水を脱イオンし、紫外線滅菌し、フィルターろ過した飲料水に被験物質を溶解して各設定濃度になるように希釈調製した。なお、各試験における濃度の表示は、ppm（重量対重量比）とした。また、調製頻度は給水交換に合わせて毎週2回とした。

Ⅱ－１－４　調製時における濃度測定

各投与濃度に調製された被験物質の濃度は、ガスクロマトグラフを用いて分析した。それらの結果をAPPENDIX Q 3 に示した。

各群の調製濃度は設定濃度に対し、ラットの試験では 86.3～128.0% 、マウスの試験では 84.8～116.5% の範囲にあった。

Ⅱ－１－５　調製被験物質の安定性

各投与濃度に調製された被験物質の投与期間中（4日間）の安定性は、投与前後の調製被験物質の濃度をガスクロマトグラフを用いて分析し、その結果を比較することにより確認した。

それらの結果について、APPENDIX Q 4 に示した。

Ⅱ－１－６　被験物質の摂取量

各計測週内の後半4日間における摂水量より被験物質の体重当たりの摂取量（mg/kg/day）を算出した。

Ⅱ－２　動物管理

Ⅱ－２－１　各群の使用動物数

ラット、マウスとも投与群3群及び対照群1群の計4群を設け、雌雄各群50匹の動物を用いた。

Ⅱ－２－２　群分け及び個体識別方法

供試動物の各群への割り当ては、動物を体重の重い順より各群に1匹づつ割り当て、二巡目からは各群の動物の体重の合計を比較して小さい群より順に体重の重い動物を割り当てることにより群間の体重の偏りを小さくする群分け方法(適正層別方式)により実施した(文献　2)。

試験期間中の動物の個体識別は、検疫期間及び馴化期間においては色素塗布により、投与期間においては耳パンチにより識別し、またケージにも個体識別番号を付した。

なお、ラットとマウスは、バリア区域内の独立した室にそれぞれ収容し、各室に試験番号、動物種及び動物番号を表示し、他試験及び異種動物と区別した。

Ⅱ－２－３　飼育条件

動物は、各試験ともに、全飼育期間を通して、温度24±2℃、湿度55±10%、明暗サイクル:12時間点灯(8:00～20:00)/12時間消灯(20:00～8:00)、換気回数15～17回/時の環境下で飼育した。

動物は単飼ケージ(ステンレス製二連網ケージ、ラット:170W×294D×176H mm、マウス:112W×212D×120H mm)に収容し、ケージ交換は2週間毎に実施した。

飼料は、オリエンタル酵母工業(株)のCRF-1固型飼料(3Mrad-γ線照射滅菌飼料)を使用し、全飼育期間を通して固型飼料給餌器により自由摂取させた。

飲水は、市水(秦野市水道局供給)をフィルターろ過した後、紫外線滅菌し、検疫期間については自動給水装置で、馴化期間及び投与期間は褐色遮光のガラス製給水瓶によって自由摂取させた。なお、給水瓶交換は週2回行った。

Ⅱ－３　観察・検査項目及び方法

Ⅱ－３－１　動物の一般状態の観察

各試験とも、毎日1回、動物の一般状態の観察を行った。

Ⅱ－３－２　体重測定

投与開始後14週までは週1回、それ以降は2週に1回、体重を測定した。なお、動物の死亡発見時及び切迫屠殺時も体重を測定した。

Ⅱ－３－３　摂水量測定

投与開始後14週までは週2回、それ以降は2週に1回（週内後半4日間）、摂水量を個体別に測定した。

Ⅱ－３－４　摂餌量測定

投与開始後14週までは週1回、それ以降は4週に1回、摂餌量を個体別に測定した。

Ⅱ－３－５　血液学的検査

定期解剖時まで生存した動物について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈よりEDTA-2K入り採血管に採血した血液を用いて血液学的検査を行った。なお、検査対象動物は解剖日前日より(18時間以上)絶食させた。検査項目は TABLE 1、 検査方法は APPENDIX C 1に示した。

Ⅱ－３－６　血液生化学的検査

定期解剖時まで生存した動物について、剖検直前にエーテル麻酔下で腹大動脈よりヘパリンリチウム入り採血管に採血した血液を遠心分離して得られた血漿を用いて血液生化学的検査を行った。なお、検査対象動物は解剖日前日より絶食(18時間以上)させた。検査項目は TABLE 1、検査方法は APPENDIX C 1に示した。

Ⅱ－３－７　尿検査

投与最終週まで生存した動物について、新鮮尿を採取し、尿検査を行った。検査項目は TABLE 1、検査方法は APPENDIX C 1に示した。

Ⅱ－３－８　病理学的検査

（１）剖検

全動物について肉眼的に観察を行った。

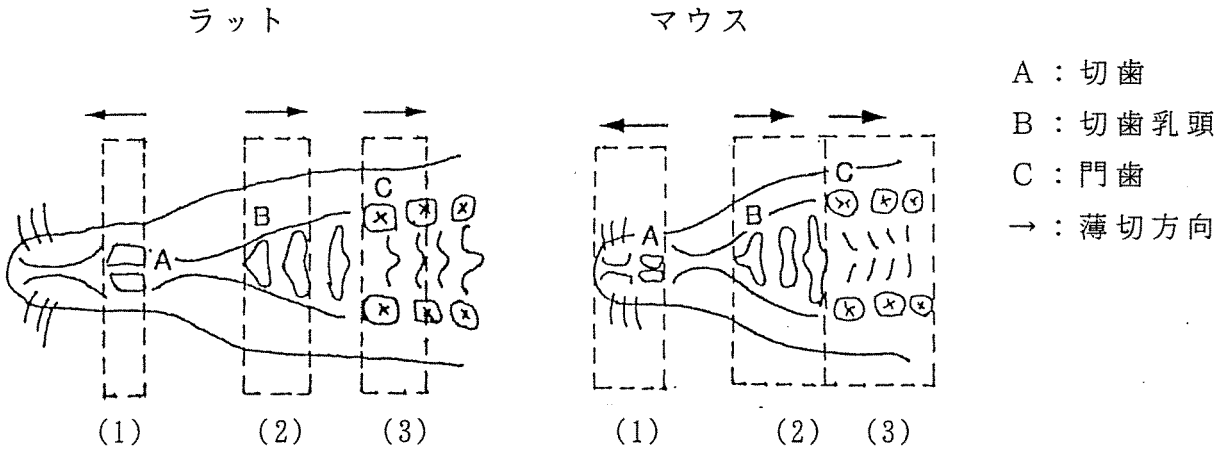
（２）臓器重量

定期解剖時まで生存した動物についてTABLE 1 に示した臓器の湿重量を測定した。また、湿重量の体重比、すなわち定期解剖時の体重に対する百分率を算出した。

（３）病理組織学的検査

全動物の臓器を10%中性リン酸緩衝ホルマリン溶液にて固定後、TABLE 1 に示した臓器及び肉眼的に変化のみられた組織を、パラフィン包埋、薄切、ヘマトキシリン・エオジン染色し、光学顕微鏡にて病理組織学的に検査した。なお、鼻腔については切歯の後端（レベル 1）、切歯乳頭（レベル 2）、第一臼歯の前端（レベル 3）の3ヶ所で切り出し（横断）、検査した。

＜切り出し位置＞



Ⅱ－４　数値処理と統計学的方法

Ⅱ－４－１　数値の取り扱いと表示

体重についてはｇを単位とし、ラットでは小数点以下第1位を四捨五入して整数値で、マウスでは小数点以下第2位を四捨五入して小数点以下第1位までを表示した。

摂餌量についてはｇを単位とし、計測期間を通しての摂餌量を小数点以下第1位まで計測し、この値を計測期間の日数で除し、1日当たりの平均摂餌量を算出し、小数点以下第2位を四捨五入して小数点以下第1位までを表示した。

摂水量についてはｇを単位とし、計測期間を通しての摂水量を小数点以下第1位まで計測し、この値を計測期間の日数で除し、1日当たりの平均摂水量を算出し、小数点以下第2位を四捨五入して小数点以下第1位までを表示した。

β－クロロプロピオン酸の体重当りの摂取量は摂水量にβ－クロロプロピオン酸の設定濃度を乗じ体重で除した値をmg/kg(body weight)/dayを単位として小数点以下第4位を四捨五入して小数点以下第3位まで表示した。

臓器実重量についてはｇを単位とし、小数点以下第3位まで計測し、表示した。臓器重量体重比については臓器実重量値を解剖時体重で除し、パーセント単位で小数点以下第4位を四捨五入し、小数点以下第3位までを表示した。

血液学的検査、血液生化学的検査についてはAPPENDIX C 2に示した精度により表示した。A/G比はアルブミン/(総蛋白－アルブミン)による計算で求め、小数点以下第2位を四捨五入して小数点以下第1位までを表示した。

なお、各数値データにおいての平均値及び標準偏差は上記に示した桁数と同様になるよう四捨五入を行い表示した。

Ⅱ－４－２　母数の取り扱い

体重及び摂餌量については、各計測時に生存している全動物を対象に計測し、欠測となったデータについては母数より除いた。

臓器重量、血液学的検査、血液生化学的検査は、定期解剖時まで生存した動物を対象とし、欠測となったデータについては母数より除いた。

尿検査は、投与最終週まで生存した動物を対象に行い、検査数を母数とした。

剖検と病理組織学的検査データは、各群の有効動物数(供試動物より事故等の理由で外された動物数を減じた動物数)を母数とした。ただし、腫瘍性病変については臓器別に、検査不能臓器数を除いたものを母数とした。

Ⅱ－４－３　統計方法

本試験で得られた測定値は対照群を基準群として、まずBartlett法により等分散の予備検定を行い、その結果が等分散の場合には一元配置分散分析を行い、群間に有意差が認められた場合はDunnettの多重比較により平均値の検定を行った。

また、分散の等しくない場合には各群を通して測定値を順位化して、Kruskal-Wallisの順位検定を行い、群間に有意差が認められた場合にはDunnett(型)の多重比較を行った。

予備検定については5%の有意水準で両側検定を行い、最終検定では5%及び1%で両側検定を行った。

なお、病理組織学的検査のうち非腫瘍性病変については、所見のみられなかった動物をグレード0としてχ^2検定を行った。また、尿検査についてもχ^2検定を行った。

腫瘍性病変については、各臓器腫瘍ごとに、各群ごとの総担癌臓器数について、Peto検定（文献 3）、Cochran-Armitage検定、Fisher検定を行った。またPeto検定は病理組織学的検査時に付与されたコンテックス（注）を用いて、死亡率法（コンテックス3,4を付与された腫瘍についての検定）、有病率法（コンテックス0,1,2を付与された腫瘍についての検定）、死亡率法＋有病率法（コンテックス0～4の総計で検定）を行った。

χ^2検定とFisher検定は対照群と各投与群間との検定である。

各群雌雄毎に検査数が２以下の項目については検定より除外した。

注：　Peto検定に用いるコンテックス

0：定期解剖例にみつかった腫瘍

1：死亡／瀕死例にみつかった腫瘍で、直接死因に関係しない腫瘍

2：多分1だと思うが、確かでない腫瘍

3：多分4だと思うが、確かでない腫瘍

4：死亡／瀕死例にみつかった腫瘍で、直接死因に関わっていた腫瘍

Ⅱ－５　試資料の保管

試験計画書、標本、生データ、記録文書、最終報告書、信頼性保証証明書、被験物質、その他本試験に係る資料は日本バイオアッセイ研究センターの標準操作手順書にしたがって、試資料保管施設に保管する。保管期間は最終報告書提出後10年間とする。

Ⅲ　試験成績

Ⅲ－１　ラットを用いたがん原性試験（試験番号:０１４１）

Ⅲ－１－１　動物の状態観察

（１）生死状況

生死状況を TABLE 2,3及び FIGURE 1,2 に示した。

雌雄ともに全ての投与群の生存率は対照群より高値であった。

各群の104週における生存動物数(生存率)は、雄では対照群:36/50例(72%)、800ppm群:43/50例(86%)、2400ppm群:43/50例(86%)、7200ppm群:42/50例(84%)、雌では対照群:37/50例(74%)、800ppm群:38/50例(76%)、2400ppm群:43/50例(86%)、7200ppm群:45/50例(90%)であった。

（２）一般状態

一般状態の観察結果を APPENDIX A 1,2 に、外部腫瘤、内部腫瘤の発生動物数を TABLE 4、5 に示した。

外部腫瘤及び内部腫瘤の発生状況を全動物（死亡及び生存動物）についてみると、雌雄ともに各投与群と対照群の間に顕著な差は認められなかった。その他の一般状態でも、β－クロロプロピオン酸投与による特徴的な所見は死亡動物及び生存動物のいずれにも認めなかった。

（３）体重

体重の推移を TABLE 2,3、FIGURE 3,4 及び APPENDIX B 1,2 に示した。

雌雄ともに投与群において投与量に対応した体重増加の抑制が認められた。体重増加の抑制は最高用量群で顕著であり、その抑制率は最大で雄で19%、雌で20%に達した。

（４）摂水量

摂水量を TABLE 6,7、FIGURE 5,6 及び APPENDIX C 1,2 に示した。

雌雄ともに投与群において投与量に対応した摂水量の低下が認められた。7200ppm群の低下率は、最大で雄では 43%、雌では 58%であった。

なお、12週の3～7日目の雌の摂水量は測定事故により欠測とした。

（５）摂餌量

摂餌量を TABLE 8,9、FIGURE 7,8 及び APPENDIX D 1,2 に示した。

雌雄ともに投与群において投与量に対応した摂餌量の低下が認められた。7200ppm群の低下率は、最大で雄では 16%、雌では 17%であった。

（６）被験物質摂取量

体重、摂水量及び設定濃度より算出した被験物質摂取量を APPENDIX E 1,2 に示した。

被験物質の1日当たりの摂取量は、雄で 800ppm群：32～87mg/kg、2400ppm群：94～236mg/kg、7200ppm群：273～673mg/kg、雌では 800ppm群：45～108mg/kg、2400ppm群：116～271mg/kg、7200ppm群：356～739mg/kgであった。

Ⅲ－１－２　血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査

（１）血液学的検査

血液学的検査の結果を APPENDIX F 1,2 に示した。

雄では、2400ppm群、7200ppm群で赤血球数、ヘモグロビン濃度の増加、白血球数、ＭＣＶ及び血小板数の減少が認められた。7200ppm群では、ヘマトクリット値、リンパ球比の増加及びＭＣＨの減少が認められた。

雌では、2400ppm群、7200ppm群でヘモグロビン濃度の減少が認められた。

（２）血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果を APPENDIX G 1,2 に示した。

雄では、2400ppm群、7200ppm群で総コレステロール、トリグリセライド、リン脂質、尿素窒素、クレアチニン、カルシウム及び無機リンの減少、7200ppm群で総蛋白、ナトリウムの減少、アルブミン、Ａ／Ｇ比の増加、ＡＬＰ活性及びγ-ＧＴＰ活性の上昇が認められた。その他、2400ppm群でＬＤＨ活性の低下が認められたが投与量に相関したものではなかった。

雌では、2400ppm群、7200ppm群でリン脂質の減少、7200ppm群で Ａ／Ｇ比、カリウム及びクロールの増加、総コレステロール、トリグリセライド及びカルシウムの減少、ＧＰＴ活性とγ-ＧＴＰ活性の低下が認められた。その他、2400ppm群で尿素窒素の減少が認められたが投与量に相関したものではなかった。

（３）尿検査

尿検査の結果を APPENDIX H 1,2 に示した。

雄では、7200ppm群でｐＨの低下と蛋白の陽性度の減少が認められた。

雌では、2400ppm群、7200ppm群でｐＨの低下と蛋白の陽性度の減少が認められた。また、7200ppm群で潜血の陽性例の増加が認められた。

Ⅲ－１－３　病理学的検査

（１）剖検

解剖時に観察された剖検所見をAPPENDIX I 1～4 に示した。

7200ppm群の雌に子宮の結節（対照群：1/50例、800ppm群：3/50例、2400ppm群：2/50例、7200ppm群：8/50例）が対照群に比較して多く観察された。

（２）臓器重量

定期解剖時に測定した臓器の実重量と体重比を APPENDIX J 1,2、K 1,2 に示した。

雄では、2400ppm群、7200ppm群の精巣で実重量と体重比の高値及び副腎の実重量の高値を示した。なお、解剖時体重の低値に伴って2400ppm群、7200ppm群に心臓、肺、腎臓、肝臓及び脳の実重量の低値、7200ppm群で脾臓の実重量の低値、心臓と脳の体重比の高値、肝臓と肺の体重比の低値が認められた。

雌では、解剖時体重の低値に伴って2400ppm群、7200ppm群に副腎の実重量の低値と肺の体重比の高値、7200ppm群で心臓、肝臓及び脳の実重量の低値並びに心臓、脳、卵巣及び腎臓の体重比の高値が認められた。

（３）病理組織学的検査

非腫瘍性病変の結果を APPENDIX L 1～4 に示した。腫瘍性病変の結果は APPENDIX M 1,2 に担腫瘍動物数と腫瘍数、APPENDIX N 1,2 に腫瘍の種類別の発生数、APPENDIX O 1,2 に統計解析(Peto検定、Cochran-Armitage検定、Fisher検定)、 APPENDIX P 1～4 に転移性病変について示した。

― 主な腫瘍性病変 ―

＜子宮＞

雌の子宮内膜間質性ポリープの発生（対照群：5/50例、800ppm群：5/50例、2400ppm群：8/50例、7200ppm群：13/50例）は Peto検定（有病率法、

有病率法＋死亡率法）と Cochran-Armitage 検定で増加傾向を示した。また、子宮内膜間質性肉腫の発生（対照群：0/50例、800ppm群：1/50例、2400ppm群：0/50例、7200ppm群：3/50例）も Peto検定（有病率法＋死亡率法）とCochran-Armitage 検定で増加傾向を示した。さらに、子宮内膜間質性ポリープと子宮内膜間質性肉腫を加えた発生（対照群：5/50例、800ppm群：6/50例、2400ppm群：8/50例、7200ppm群：16/50例）も Peto検定（有病率法、有病率法＋死亡率法）と Cochran-Armitage検定で増加傾向を示し、Fisher検定で7200ppm群に発生の増加を示した。(TABLE 10)

＜胃＞

雄の扁平上皮乳頭腫の発生は対照群：0/50例、800ppm群：0/50例、2400ppm群：1/50例、7200ppm群：2/50例、また、扁平上皮癌の発生は対照群：0/50例、800ppm群：0/50例、2400ppm群：0/50例、7200ppm群：1/50例であり、扁平上皮乳頭腫と扁平上皮癌を合わせた発生（対照群：0/50例、800ppm群：0/50例、2400ppm群：1/50例、7200ppm群：3/50例）が Peto検定（有病率法）と Cochran-Armitage検定で増加傾向を示した。(TABLE 11)

＜下垂体＞

雄の腺腫の発生（対照群：22/50例、800ppm群：15/50例、2400ppm群：10/50例、7200ppm群：6/50例）は Cochran-Armitage検定で減少傾向を示し、Fisher検定で 2400ppm群、7200ppm群に発生の低下を認めた。また、腺腫と腺癌を合わせた発生（対照群：22/50例、800ppm群：15/50例、2400ppm群：11/50例、7200ppm群：6/50例）も Cochran-Armitage検定で減少傾向を示し、Fisher検定で 7200ppm群に発生の低下を認めた。(TABLE 12)

— その他の腫瘍性病変 —

雄では皮下組織の線維腫の発生（対照群：3/50例、800ppm群：6/50例、2400ppm群：5/50例、7200ppm群：3/50例）が Peto検定（死亡率法）で増加傾向、脾臓の単核球性白血病の発生（対照群：11/50例、800ppm群：2/50例、2400ppm群：1/50例、7200ppm群：7/50例）が Fisher検定で 800ppm群及び2400ppm群に発生の低下、また、精巣の間細胞腫の発生（対照群：41/50例、800ppm群：47/50例、2400ppm群：48/50例、7200ppm群：48/50例）がPeto検定（有病率法）で増加傾向を示した。しかし、これらの腫瘍の発生数はヒストリカルコントロールデータ（文献 4）の範囲内、あるいは最高用量の 7200ppm群と対照群の発生率に大差がないため、被験物質投与による影響とは考えられなかった。

— 非腫瘍性病変 —

主な非腫瘍性病変を以下に示す。

＜鼻腔＞雌雄の7200ppm群の定期解剖例で嗅上皮のエオジン好性変化の発生増加を示した。

＜心臓＞雄の7200ppm群の定期解剖例で心筋線維症の発生減少を示した。

＜肝臓＞雄の7200ppm群の定期解剖例で肝海綿状変性の発生減少及び胆管増生の発生増加を示した。雌の7200ppm群の定期解剖例で空胞変性の発生減少を示した。

＜腎臓＞雌雄の2400ppm及び7200ppm群の定期解剖例で慢性腎症の発生減少を示した。

＜甲状腺＞雌の7200ppm群の定期解剖例でC細胞増生の発生減少を示した。

＜副腎＞雌雄の7200ppm群の定期解剖例で髄質細胞の増生の発生減少、雌の7200ppm群の定期解剖例で紫斑症様変化の発生減少を示した。

＜乳腺＞雄の7200ppm群の定期解剖例で乳腺の嚢胞の発生減少を示した。

＜眼球＞雌雄の7200ppm群の定期解剖例で網膜萎縮の発生増加を示した。

上記の所見の他に投与群と対照群の間に統計的に有意な増加あるいは減少を示した非腫瘍性病変は、死亡・瀕死例では雄の鼻腔の血栓、膵臓の萎縮及び精巣の萎縮、雌の鼻腔の嗅上皮のエオジン好性変化とハーダー腺の変性、定期解剖例では雌雄の鼻腔の鉱質沈着、脾臓の髄外造血及び肝臓の肉芽形成、雄の鼻腔の嗅上皮の呼吸上皮化生、脾臓のヘモジデリン沈着と線維症、肝臓の混合型小増殖巣、膵臓の萎縮及び精巣の萎縮、雌の肺の泡沫細胞出現、肝臓の好塩基性小増殖巣と胆管増生及び副腎の皮質細胞の増生と皮質の巣状脂肪変性であった。しかし、これらの所見の発生数は投与濃度に対応したものではなかったので被験物質投与による影響とは考えられなかった。

（４）死因

病理学的にみた死亡／瀕死の原因を TABLE 13 に示した。

雄では各投与群と対照群の間に顕著な差を認めなかった。

雌では子宮の腫瘍よる死亡が7200ppm群で僅かに増加した。しかし、下垂体腫瘍が原因のものは投与濃度に対応して減少した。

Ⅲ－２　マウスを用いたがん原性試験（試験番号:０１４０）

Ⅲ－２－１　動物の状態観察

（１）生死状況

生死状況を TABLE 14,15 及び FIGURE 9,10 に示した。

雌雄ともに各投与群の動物の死亡状況は対照群と比較して顕著な低下を認めなかった。むしろ、雌においては、最高用量の16000ppm群に生存率の高値が認められた。

なお、雌の1000ppm群の投与開始後80週目に1例の事故死亡があった。

各群の104週における生存動物数(生存率)は、雄では対照群:38/50例(76%)、250ppm群:33/50例(66%)、1000ppm群:38/50例(76%)、4000ppm群:40/50例(80%)、雌では対照群:27/50例(54%)、1000ppm群:33/49例(67%)、4000ppm群:30/50例(60%)、16000ppm群:39/50例(78%)であった。

（２）一般状態

一般状態の観察結果を APPENDIX A 3,4 に、外部腫瘤、内部腫瘤の発生動物数を TABLE 16、17 に示した。

外部腫瘤及び内部腫瘤の発生状況を全動物（死亡及び生存動物）についてみると、雌の外部腫瘤の発生が投与濃度に対応して減少傾向を示した他は、各投与群と対照群の間に顕著な差は認められなかった。その他の一般状態でも、β－クロロプロピオン酸投与による特徴的な所見は死亡動物及び生存動物のいずれにも認めなかった。

（３）体重

体重の推移を TABLE 14,15、FIGURE 11,12 及び APPENDIX B 3,4 に示した。

雌雄ともに投与群において、投与量に対応した体重増加の抑制が認められた。その抑制は、雄では4000ppm群、雌では4000ppm、16000ppm群で顕著であり、それらの群の体重の抑制率は、最大で雄では4000ppm群：18%、雌では4000ppm群：18%、16000ppm群：30%に達した。

（４）摂水量

摂水量を TABLE 18,19、FIGURE 13,14 及び APPENDIX C 3,4 に示した。

雌雄ともに投与群において、投与量に対応した摂水量低下が認められた。その抑制は、雄では4000ppm群、雌では4000ppm、16000ppm群で顕著であり、それらの群の低下率は、最大で雄では4000ppm群：53%、雌では4000ppm群：32%、16000ppm群：62%に達した。

（５）摂餌量

摂餌量を TABLE 20,21、FIGURE 15,16 及び APPENDIX D 3,4 に示した。

雌雄ともに投与群において、投与量に対応した摂餌量の低下が認められた。その抑制は、雄では4000ppm群、雌では4000ppm、16000ppm群で顕著であり、それらの群の低下率は、最大で雄では4000ppm群：12%、雌では4000ppm群：16%、16000ppm群：18%に達した。

（６）被験物質摂取量

体重、摂水量及び設定濃度より算出した被験物質の摂取量を APPENDIX E 3,4 に示した。

被験物質の1日当たりの摂取量は、雄で 250ppm群：19～40mg/kg、1000ppm群：74～163mg/kg、4000ppm群：227～511mg/kg、雌では 1000ppm群：104～199mg/kg、4000ppm群：392～632mg/kg、16000ppm群：1402～2673mg/kgであった。

Ⅲ－２－２　血液学的検査・血液生化学的検査・尿検査

（１）血液学的検査

血液学的検査の結果を APPENDIX F 3,4 に示した。

雄では、対照群に比べて著変は認められなかった。なお、雄の250ppm群で杆状好中球の増加が認められたが、投与量に対応した変化ではなかった。

雌では、16000ppm群でヘモグロビン濃度、ＭＣＨＣ及び単核球比の減少が認められた。

（２）血液生化学的検査

血液生化学的検査の結果を APPENDIX G 3,4 に示した。

雄では、4000ppm群で総コレステロールの減少及びＧＯＴ活性とＧＰＴ活性の低下が認められた。

雌では、1000ppm群でＡＬＰ活性の増加、4000ppm群、16000ppm群でアル

ブミンの増加とＧＰＴ活性の低下が認められた。16000ppm群でＡ／Ｇ比、ＡＬＰ活性、ＣＰＫ活性、尿素窒素及びクロールの増加並びにトリグリセライドの減少が認められた。その他、1000ppm群でカリウムの増加が認められたが投与用量に相関したものではなかった。

（３）尿検査

尿検査の結果を APPENDIX H 3,4 に示した。

雄では、250及び4000ppm群でpHの低下が認められた。

雌では 全投与群でpHの低下、16000ppm群でケトン体の陽性度の増加が認められた。

Ⅲ－２－３　病理学的検査

（１）剖検

解剖時に観察された剖検所見をAPPENDIX I 5～8 に示した。

肝臓の結節の発生が、雌雄とも投与量に対応して低下した（雄；対照群：32/50例、250ppm群：28/50例、1000ppm群：23/50例、4000ppm群：15/50例、雌；対照群：11/50例、1000ppm群：8/50例、4000ppm群：6/50例、16000ppm群：3/50例）。

（２）臓器重量

定期解剖時に測定した臓器の実重量と体重比を APPENDIX J 3,4、K 3,4 に示した。

雄では、肺の実重量と体重比の低値が4000ppm群に認められた。また、解剖時体重の低値に伴って、1000ppm群、4000ppm群に心臓の実重量の低値、4000ppm群に肝臓の実重量の低値、並びに肺、精巣、腎臓及び脳の体重比の高値が認められた。

雌では、解剖時体重の低値に伴って、16000ppm群に副腎、心臓、肺、脾臓、肝臓及び脳の実重量の低値、全投与群に肝臓の体重比の高値、4000ppm群、16000ppm群に心臓、肺、脳及び腎臓の体重比の高値が認められた。その他、1000ppm群に副腎及び心臓の実重量の低値、1000ppm群に脾臓の体重比の高値がみられた。

（３）病理組織学的検査

非腫瘍性病変の結果を APPENDIX L 5～8 に示した。腫瘍性病変の結果は APPENDIX M 3,4 に担腫瘍動物数と腫瘍数、APPENDIX N 3,4 に腫瘍の種類別の発生数、APPENDIX O 3,4 に統計解析(Peto検定、Cochran-Armitage検定、Fisher検定)、APPENDIX P 5～8に転移性病変について示した。

― 主な腫瘍性病変 ―

＜肝臓＞

雄の肝細胞癌の発生（対照群：18/50例、250ppm群：18/50例、1000ppm群：8/50例、4000ppm群：4/50例）は Cochran-Armitage検定で減少傾向を示し、Fisher検定で4000ppm群に発生の低下を認めた。また、肝細胞腺腫と肝細胞癌を合わせた発生（対照群：23/50例、250ppm群：24/50例、1000ppm群：13/50例、4000ppm群：7/50例）も Cochran-Armitage検定で減少傾向を示し、Fisher検定で4000ppm群に発生の低下を認めた。(TABLE 22)

＜下垂体＞

雌の下垂体の腺腫の発生（対照群：7/50例、1000ppm群：4/48例、4000ppm群：7/50例、16000ppm群：1/48例）は Fisher検定で16000ppm群に発生の低下を認めた。また、下垂体腺腫と腺癌を合わせた発生（対照群：7/50例、1000ppm群：5/48例、4000ppm群：8/50例、16000ppm群：1/48例）は Cochran-Armitage検定で減少傾向を示し、Fisher検定で16000ppm群に発生の低下を認めた。

雌の死亡・瀕死例の4000ppm群及び雌の定期解剖例の16000ppm群で下垂体の過形成の発生減少を認めた。(TABLE 23)

― その他の腫瘍性病変 ―

雄では、リンパ節の悪性リンパ腫の発生（対照群：1/50例、250ppm群：4/50例、1000ppm群：7/50例、4000ppm群：5/50例）が Fisher検定で1000ppm群に発生の増加、全臓器の血管腫の発生（対照群：1/50例、250ppm群：7/50例、1000ppm群：2/50例、4000ppm群：2/50例）が Fisher検定で250ppm群に発生の増加、全臓器の組織球性肉腫の発生（対照群：4/50例、250ppm群：3/50例、1000ppm群：1/50例、4000ppm群：5/50例）が Peto検定（死亡率法）で増加傾向、全臓器の悪性リンパ腫の発生（対照群：2/50例、250ppm群：5/50例、1000ppm群：9/50例、4000ppm群：5/50例）が Fisher検定で1000ppm群に発生の増加を認めた。雌では子宮の組織球性肉腫の発生（対照群：9/50例、1000ppm群：2/49例、4000ppm群：6/50例、16000ppm群：7/50例）が Fisher検定で1000ppm群に発生の低下を示した。しかし、これらの所見の発生数は投与用量に対応したものではなかったり、また、投与

用量に対応したものでもヒストリカルコントロールデータ（文献 4）の範囲内、あるいは、最高用量群と対照群の発生率に顕著な差がないため、被験物質投与による影響とは考えられなかった。

— 非腫瘍性病変 —

主な非腫瘍性病変を以下に示す。

＜鼻腔＞

呼吸上皮のエオジン好性変化の発生増加が雄では 4000ppmの死亡・瀕死例、雌では 4000ppm群と 16000ppm群の定期解剖例及び 4000ppm群の死亡・瀕死例で認められた。しかし、雄の 1000ppm群の定期解剖例では同所見の発生は低下していた。

嗅上皮のエオジン好性変化の発生増加が雌の 16000ppm群の死亡・瀕死例と定期解剖例に認められた。

腺の呼吸上皮化生は雄の全ての投与群の定期解剖例で発生減少していた。(TABLE 24)

＜胃＞

雌の定期解剖例の 4000ppm群と 16000ppm群で腺胃の過形成の発生減少を示した。

＜腎臓＞

雌の死亡・瀕死例の 4000ppm群と定期解剖例の全投与群で腎盂上皮の剥離の発生増加を示した。(TABLE 25)

上記の所見の他に統計的に有意な増加あるいは減少を示したものは、死亡・瀕死例の雄の精巣の硬質沈着、雌の骨髄の造血亢進、卵巣の嚢胞、定期解剖例の雌の水腎症であった。しかし、これらの所見の発生数は、投与濃度に対応したものではなく被験物質投与による影響とは考えられなかった。

（4）死因

病理学的にみた死亡/瀕死例の死因を TABLE 26 に示した。

雄では各投与群と対照群の間に顕著な差を認めなかった。

雌の投与群では白血病による死亡が対照群に比べて少数であったが、投与量に対応した変化ではなかった。

Ⅳ　考察及びまとめ

Ⅳ－1　ラット

ラットでは、β－クロロプロピオン酸の投与により、腫瘍性病変として雌に子宮内膜間質性ポリープと子宮内膜間質性肉腫の発生が増加傾向を示した。また、雄に小数例ではあるが胃に扁平上皮乳頭腫と扁平上皮癌の発生がみられた。非腫瘍性病変として、鼻腔の嗅上皮等に病変が認められた。なお、β－クロロプロピオン酸を含む飲水に対する動物の摂水忌避が雌雄ともに認められ、摂餌量の低下や体重増加の抑制が観察された。また、これに伴ったと推察される下垂体腺腫の発生低下（雄）及び慢性腎症（雌雄）や心筋線維症（雄）等の加齢性病変等の発生抑制が認められた。

Ⅳ－1－1　生死状況、体重、摂水量、摂餌量等

投与群の生存率は、雌雄とも全ての投与群で対照群を上回った。死因については、雄では投与群と対照群の間に顕著な差を示した死因はなく、特定の死因による死亡の減少が死亡率の低下の原因となったとは考えられなかった。雌では、下垂体腫瘍による死亡が投与量に対応して減少しており、この腫瘍による死亡の低下が投与群の死亡率の低下の一因となったと考えられる。ただし、下垂体腫瘍による死亡の減少だけでは投与群の死亡率低下の全体を説明することはできず、他の非特異的な死因による死亡の減少も関与していると推察される。

雌雄ともに投与群において投与量に対応した体重増加の抑制、摂餌量及び摂水量の低下が認められた。摂水量の低下はがん原性予備試験（文献 5）でも認められ、β－クロロプロピオン酸を含む飲水に対する動物の摂水忌避によるものであり、投与群に観察された体重増加の抑制や摂餌量の低下も摂水忌避に伴う影響と考えられた。

また、摂水量の低下に伴い、血液生化学的検査と尿検査等の一部の項目にも変化がみられた。

Ⅳ－1－2　腫瘍性病変

（1）子宮

投与群の子宮内膜間質性ポリープの発生（対照群：5/50例、800ppm群：5/50例、2400ppm群：8/50例、7200ppm群：13/50例）が Peto検定（有病率法、有病率法＋死亡率法）及び Cochran-Armitage検定で増加傾向を示した。また、子宮内膜間質性ポリープが悪性化した腫瘍である子宮内膜間質性肉腫の発生（800ppm群：1/50例、7200ppm群：3/50例）も Peto検定（有病率

法＋死亡率法）及び Cochran-Armitage検定で増加傾向を示した。さらに、子宮内膜間質性ポリープと子宮内膜間質性肉腫を合わせた発生（対照群：5/50例、800ppm群：6/50例、2400ppm群：8/50例、7200ppm群：16/50例）でも Peto検定（有病率法、有病率法＋死亡率法）及び Cochran-Armitage検定で増加傾向を示した。

すなわち、子宮内膜間質性ポリープと子宮内膜間質性肉腫の発生は、β－クロロプロピオン酸の投与量に対応して発生率が増加していた。当センターにおけるF344ラットのヒストリカルコントロールデータ（文献 4）では、子宮内膜間質性ポリープの発生が 83/550例（15.1%、試験単位での発生率の範囲：0～28%）、また、子宮内膜間質性肉腫の発生が 1/550例（0.2%）である。7200ppm群の子宮内膜間質性ポリープの発生率（26%）は、ヒストリカルコントロールデータにおける試験単位の発生率の範囲内ではあるものの、同群では子宮内膜間質性ポリープが悪性化した子宮内膜間質性肉腫の発生も増加しており、両腫瘍を合わせるとヒストリカルコントロールデータの範囲の上限を越える。また、子宮内膜間質性肉腫は発生が稀な腫瘍であり、7200ppm群の発生率（6%）は少ないものの、ヒストリカルコントロールデータの範囲を越えている。これらのことから、子宮内膜間質性ポリープと子宮内膜間質性肉腫はβ－クロロプロピオン酸の投与によって発生が増加したと考えられた。なお、ラットを制限給餌下で長期間飼育すると、子宮内膜間質性ポリープの発生は抑制されことが報告されている（文献 6）。従って、本試験で観察されたこれらの子宮腫瘍の発生増加は、β－クロロプロピオン酸を含む飲水の忌避を介した影響ではなく、β－クロロプロピオン酸の直接的な作用と推察される。

（２）胃

雄の投与群に扁平上皮乳頭腫（2400ppm群：1/50例、7200ppm群：2/50例）と扁平上皮癌（7200ppm群：1/50例）が観察され、雄の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌を合わせた統計検定では、Peto検定（有病率法）及び Cochran-Armitage検定で増加傾向を示した。これらの腫瘍は、発生例数が少数であったことより明確に発がん性を示したとは断定できなかった。しかし、投与濃度に対応した発生状況であること、及び当センターのF344雄ラットのヒストリカルコントロールデータでは胃の扁平上皮乳頭腫と扁平上皮癌の発生は共に0/550例であり稀な腫瘍であることから、β－クロロプロピオン酸の投与による発生である可能性を否定できない。

（３）下垂体

雄の下垂体の腺腫の発生（対照群：22/50例、800ppm群：15/50例、2400ppm群：10/50例、7200ppm群：6/50例）は、投与群に減少傾向がみられた。

ラットの下垂体腫瘍は制限給餌によって発生減少することが報告されており（文献 6,7）、雄の投与群にみられた下垂体の発生低下は、β－クロロプロピオン酸に対する動物の摂水忌避に伴う摂餌量の低下に起因した変化と推察される。なお、雌では、下垂体の腫瘍による死因が投与群で減少していたものの、下垂体の腺種や腺癌の発生（対照群21/50例、800ppm群：24/50例、2400ppm群：21/50例、7200ppm群：21/50例）は、投与群と対照群の間に差を認めなかった。

Ⅳ－１－３　非腫瘍性病変

投与群と対照群の間に投与量に対応した発生の差が認められ、β－クロロプロピオン酸の投与による影響を否定できない所見を列挙する。

○発生増加が認められた所見

鼻腔の嗅上皮のエオジン好性変化と眼球の網膜萎縮（雌雄の7200ppm群）

肝臓の胆管増生（雄の7200ppm群）

○発生低下が認められた所見

慢性腎症（雌雄の2400ppm以上の群）

副腎の髄質細胞の増生（雌雄の7200ppm群）

心筋線維症、肝海綿状変性及び乳腺の嚢胞（雄の7200ppm群）

肝臓の空胞変性、副腎の紫斑症様変化及び甲状腺のＣ細胞増生（雌の16000ppm群）

これらの変化の中で、鼻腔の嗅上皮のエオジン好性変化の発生増加はマウスでも投与群に同様の変化が認められることから、β－クロロプロピオン酸の投与による影響と考えられる。慢性腎症や心筋線維症は制限給餌によって発生が抑制されることが報告されており（文献 6,7）、β－クロロプロピオン酸による摂水忌避に起因して発生が低下したと考えられる。

Ⅳ－２　マウス

雌雄ともにβ－クロロプロピオン酸の投与による腫瘍の発生は認められなかった。非腫瘍性病変として鼻腔の呼吸上皮（雌雄）と嗅上皮（雌）及び腎臓の腎盂上皮（雌）に病変が認められた。また、ラットと同様にβ－クロロプロピオン酸を含む飲水に対する動物の摂水忌避がマウスにもみられ、摂餌量の低下や体重増加の抑制が観察された。さらに、これに伴ったと推察される肝細胞癌（雄）や下垂体腺腫（雌）の発生低下が認められた。

Ⅳ－２－１　生死状況、体重、摂水量、摂餌量等

投与群の生存率は、雌雄ともに対照群と比較して顕著な低下をは認めなかった。むしろ、雌においては最高用量の16000ppm群に生存率の高値が認められた。死因については、投与群と対照群の間に顕著な差を示した死因はなかった。雌雄ともに投与群において投与量に対応した体重増加の抑制、摂餌量及び摂水量の低下が認められた。体重増加の抑制や摂餌量の低下はラットと同様にβ－クロロプロピオン酸を含む飲水に対する動物の摂水忌避に伴う影響であると考えられた。また、摂水量の低下に伴い、血液生化学的検査と尿検査等の一部の項目にも変動がみられた。

Ⅳ－２－２　腫瘍性病変

雌雄ともβ－クロロプロピオン酸の投与により統計的に有意な発生の増加傾向を示した腫瘍はなく、β－クロロプロピオン酸がBDF_1マウスに対してがん原性を示す証拠は得られなかった。

これに対し雄の肝細胞癌の発生（対照群：18/50例、250ppm群：18/50例、1000ppm群：8/50例、4000ppm群：4/50例）は、投与群に減少傾向がみられた。また、雌の下垂体の腺腫の発生（対照群：7/50例、1000ppm群:4/48例、4000ppm群：7/50例、16000ppm群：1/48例）も、投与群に減少傾向がみられた。当センターにおけるBDF_1マウスのヒストリカルコントロールデータ（文献 4）では、雄の肝細胞癌は106/450例（23.6%、試験単位での発生率の範囲：2～38%）、また、雌の下垂体の腺腫は68/449例（15.1%、試験単位での発生率の範囲：2～35%）であり、雄の4000ppm群の肝細胞癌と雌の16000ppm群の下垂体腺種の発生率はそれぞれ下限に相当する値であり、β－クロロプロピオン酸の投与による影響とは断定しえない。しかし、下垂体腺腫の前腫瘍性変化である過形成についても、雌の16000ppm群の発生率は対照群に比較して低値であり、ラットの雄でも下垂体の腫瘍の減少が認められることから、被験物質投与による影響である可能性を否定できない。また、制限給餌によって、マウスでは肝細胞癌を含む肝細胞由来の腫瘍の

発生減少が報告されており（文献　7）、下垂体の腫瘍についてもマウスでの確かな報告はないが、ラットでは抑制されることが知られている（文献　6,7）ことから、雄の肝細胞癌や雌の下垂体の腺腫の発生低下はβ－クロロプロピオン酸に対する動物の摂水忌避に伴う摂餌量の低下に起因した変化と考えられた。

Ⅳ－２－３　非腫瘍性病変

投与群と対照群の間に投与量に対応した発生の差が認められ、β－クロロプロピオン酸の投与による影響を否定できない所見を列挙する。

○発生増加が認められた所見

鼻腔の呼吸上皮のエオジン好性変化（雄の4000ppm群と雌の4000ppm以上の群）

鼻腔の嗅上皮のエオジン好性変化（雌の16000ppm群）

腎臓の腎盂上皮の剥離（雌の全投与群）

○発生低下が認められた所見

鼻腔の腺の呼吸上皮化生（雄の全投与群）

腺胃の過形成（雌の4000ppm以上の群）

下垂体の過形成（雌の16000ppm群）

鼻腔の呼吸上皮のエオジン好性変化は予備試験（13週試験）の8000ppm、16000ppmでも観察されており、その変化はより低用量でも観察された。

V　結論

F344/DuCrj(Fischer)ラット及びCrj:BDF$_1$マウスを用いてβ－クロロプロピオン酸の2年間（104週間）にわたる経口投与によるがん原性試験を行った。

ラットでは、腫瘍性病変として子宮内膜間質性ポリープと子宮内膜間質性肉腫の発生が増加傾向を示した。また、雄の7200ppm群に小数例ではあるが胃に扁平上皮乳頭腫と扁平上皮癌の発生がみられ、β－クロロプロピオン酸の投与による可能性を否定できなかった。非腫瘍性病変として、雌雄の7200ppm群に鼻腔の嗅上皮のエオジン好性変化と眼球の網膜萎縮の発生増加が認められた。なお、β－クロロプロピオン酸を含む飲水に対する動物の摂水忌避が雌雄ともに認められ、摂餌量の低下や体重増加の抑制が観察された。また、これに伴ったと推察される下垂体腺腫の発生低下（雄）及び慢性腎症や心筋線維症等の加齢性病変等の発生抑制が認められた。

マウスでは、雌雄ともにβ－クロロプロピオン酸の投与による腫瘍の発生は認められなかった。非腫瘍性病変として鼻腔の呼吸上皮のエオジン好性変化（雄の4000ppm群、雌の4000ppm以上の群）と嗅上皮のエオジン好性変化（雌の16000ppm群）及び腎臓の腎盂上皮の剥離（雌の全投与群）の発生増加を認めた。ラットと同様にβ－クロロプロピオン酸を含む飲水に対する動物の摂水忌避がマウスにもみられ、摂餌量の低下や体重増加の抑制が観察された。また、これに伴ったと推察される肝細胞癌（雄）や下垂体腺腫（雌）の発生低下が認められた。

以上のことから、β－クロロプロピオン酸の投与は、F344/DuCrj(Fischer)ラットの雌に子宮内膜間質性ポリープと子宮内膜間質性肉腫の発生を増加させ、β－クロロプロピオン酸のがん原性を示す証拠が示された。Crj:BDF$_1$マウスについては、がん原性の可能性を示す腫瘍の発生を認めなかった。

Ⅵ 文献

1. 和光純薬工業からの提供資料 (1989)

2. 阿部正信 (1986)
長期毒性試験に用いるラット、マウスの体重変化の解析による群分けの
適正層別方式の確立
薬理と治療, 14, 7285-7302.

3. Peto, R., Pike, M. C., Day, N. E., Gray, R. G., Lee, P. N., Parish, S.,
Peto, J., Richrds, S. and Wahrendorf, J. (1980)
Guidlines for Simple, Sensitive Significance Tests for
Carcinogenic Effects in Long-term Animal Experiments.
In:Long-Term and Short-Term Screening Assays for
Carcinogens:A Critical Appraisal,
IARC Monographs, Suppl. 2, pp. 311-426,
International Agency for Research on Cancer, Lyon.

4. 日本バイオアッセイ研究センター内部資料 (1984-1994)

5. 山崎一法ら (1994)
β－クロロプロピオン酸のラット及びマウスを用いた経口投与によるがん原性予備試験報告書

6. Imai K., Yoshimura S., Yamaguchi K., Matsui E., Isaka H., Hashimoto K. and Boorman G. A.
(1990)
Effects of dietary restriction on age associated pathologic changes
in F344 rats.
Journal of Toxicologic Pathology. 3, 209-221

7. Witt W. M., Sheldon W. G., and Thurman J. D. (1991)
Pathological endpoints in dietary restricted rodents-Fischer 344 rats and $B6C3F_1$ mice.
In:L. Fishbein ed. Biological Effects of Dietary Restriction.
Spinger-Verlag, New York.